

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 20

Travail du Laboratoire de Pathologie et de Thérapeutique générale
du Laboratoire de Chimie de l'Hôpital militaire Desgenettes

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la
CHOLESTÉRINE
dans l'Avitaminose C
et la Tuberculose expérimentales

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 26 novembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges IDRAC

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux de Toulouse
Lauréat de la Faculté de Médecine*

né à MARSEILLE (B.-de-R.) le 3 février 1902



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
de la CHOLESTÉRINE dans l'AVITAMINOSE C
et la TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALES

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N. 20

Travail du Laboratoire de Pathologie et de Thérapeutique générale
du Laboratoire de Chimie de l'Hôpital militaire Desgenettes

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la
CHOLESTÉRINE
dans l'Avitaminose C
et la Tuberculose expérimentales

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 26 novembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges IDRAC

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux de Toulouse
Lauréat de la Faculté de Médecine*

né à MARSEILLE (B.-de-R.) le 3 février 1902



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie Interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOU
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	MARTIN (Etienne)
Pharmacologie	COURMONT (P.)
	PIC
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BARRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance	MM. CHATIN
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
GARIN	DUROUX	ROUBIER	SANTY
SAVY	TRILLAT	FAVRE	DUNET
FROMENT	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
THEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
PIÉRY	ROCHAIX	LEULIER	NOEL
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOURIQUAND, président ; PIÉRY, assesseur ;
ROUBIER et LEULIER, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND-MÈRE MATERNELLE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE,

Je leur offre ce modeste travail
comme faible témoignage de ma grande affection et de toute ma reconnaissance.

A MA SŒUR

A MES TANTES ET A MES ONCLES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES CAMARADES D'EXTERNAT

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND,
Professeur de Clinique des Maladies des Enfants
et d'Hygiène du premier âge
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré le sujet de ce travail. Pendant les instants passés à son laboratoire, il nous a entouré de sa bienveillante attention et ne nous a pas ménagé ses conseils. Qu'il trouve ici l'expression de nos respectueux remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEULIER,
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons pu apprécier son amabilité et sa bienveillance sans bornes à notre égard. Nous le remercions bien vivement de tout ce qu'il a fait pour nous.

A NOS JUGES

A NOS MAÎTRES
DES FACULTÉS DE MÉDECINE ET DES HÔPITAUX
DE TOULOUSE ET DE LYON

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
de la CHOLESTÉRINE dans l'AVITAMINOSE C
et la TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALES

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années déjà, la question de la cholestérine et de son métabolisme, a vivement préoccupé l'esprit des cliniciens et des physiologistes. Depuis Boudet qui, en 1833, découvrit la cholestérine dans le sang, des travaux innombrables ont été faits. Des techniques de dosages de plus en plus précises et aussi de plus en plus simples, furent découvertes, en même temps que le rôle de ce corps dans l'organisme commençait à être entrevu. La découverte des lipoïdes et de leurs propriétés est venue encore ajouter de l'importance à cette question. Enfin, les belles recherches de l'Ecole française, avec le Professeur Chauffard, Laroche et Grigaut ont apporté des lumières nouvelles sur ce corps, encore mystérieux, dont on connaissait l'existence, mais dont les propriétés et le métabolisme étaient encore entourés d'obscurités.

Le rôle biologique de la cholestérine a été successivement envisagé dans la lutte contre les infections et

les intoxications et dans la nutrition de l'organisme en général.

Des essais en faveur de son utilisation thérapeutique, surtout dans la médication anti-infectieuse, ont même été tentés.

De nombreux auteurs ont étudié les variations de la cholestérine dans les infections en général et dans la tuberculose en particulier. Ces recherches ont été surtout cliniques et il nous a paru intéressant de voir si elles concordaient avec des résultats expérimentaux.

Aussi, sous la direction du Professeur Mouriquand, avons-nous entrepris une série de recherches qui ont eu pour but l'étude de la cholestérine et de son métabolisme dans la tuberculose expérimentale et dans les troubles de la nutrition. Pour cette dernière étude, l'avitaminose C avec les troubles profonds qu'elle entraîne, nous a paru être le meilleur champ d'expériences.

Dans un premier ordre de faits, nous avons considéré la cholestérine dans le scorbut soit aigu, soit chronique, déterminé suivant les techniques du Professeur Mouriquand.

Dans une seconde catégorie d'expériences, nous avons cherché quelles étaient les variations en cholestérine subies par un organisme atteint de tuberculose plus ou moins grave.

Enfin, sachant l'importance ajoutée à l'influence des troubles de la nutrition sur l'évolution d'une tuberculose, nous avons étudié ce que devenait la cholestérine dans un organisme infecté par le bacille de

Koch et profondément atteint par le scorbut chronique.

C'est d'abord sur la cholestérinémie que nos recherches ont porté. Mais notre étude ne s'est pas bornée là. Depuis les travaux de Chauffard, on sait qu'il existe des organes jouant un rôle dans le métabolisme de la cholestérine. Il nous a paru digne d'intérêt de chercher quelles étaient les transformations que des troubles graves, comme la tuberculose et le scorbut, pouvaient leur faire subir au point de vue de leur teneur en cholestérine.

Ce préambule était nécessaire pour indiquer dans quel esprit ces recherches avaient été entreprises et le plan de notre travail en découle tout naturellement.

Dans une première partie, nous étudierons la cholestérine en général, ses propriétés, son métabolisme, son rôle et ses variations dans l'organisme.

Nous envisagerons ensuite notre première série d'expériences, ayant porté sur la cholestérine dans le scorbut et nous en donnerons les résultats.

En troisième lieu, nous étudierons les modifications apportées par la tuberculose sur la cholestérine et son métabolisme.

Enfin, nous verrons quelle est l'action de la tuberculose et de la carence associées sur la teneur du sang et des organes, en cholestérine.

Avant de passer à l'exposé de la question que nous nous sommes proposés de traiter, nous tenons à remercier ceux qui, au cours de nos études, nous ont dispensé tout leur savoir sans compter. Toute notre

reconnaissance va à nos Maîtres de la Faculté de Toulouse, qui nous ont initié à la Médecine et dont nous tâcherons de garder le vivant et si profitable enseignement. Nous remercierons plus particulièrement les Professeurs Rémond, Mériel, Mossé, Escat et Audry, le docteur Baudet, dont nous fûmes l'externe; les docteurs Grimes, Bonnefous, Tapie et Ginesty qui furent nos conférenciers d'Externat et d'Internat.

Ils nous ont montré la voie : puissions-nous la suivre avec toute notre conscience.

PREMIÈRE PARTIE

LA CHOLESTÉRINE

Ses propriétés

La cholestérine est un lipoïde non phosphoré. Elle se présente sous forme de paillettes blanches nacrées, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool bouillant, le chloroforme, l'éther. On la rencontre dans presque tous les tissus et liquides de l'organisme. Elle est particulièrement abondante dans le cerveau (20 à 25 gr. pour 1.000 de tissu frais), et surtout dans la substance blanche, dans le corps jaune de l'ovaire, dans les capsules surrénales (50 p. 1.000). Elle est tantôt libre, tantôt combinée à l'état d'éther avec des acides gras. On la rencontre aussi dans des organes ou des productions pathologiques : dans le gros rein blanc, dans le xanthome, dans les artères athéromateuses, dans les substances caséuses du poumon tuberculeux...

Pour terminer, nous signalerons sa remarquable propriété hydrophyle : un mélange de paraffine et de cholestérine peut fixer 200 à 500 pour 100 d'eau ; cette propriété présente un intérêt biologique évident, surtout en ce qui concerne les conditions de la rétention d'eau par les tissus normaux ou en état d'œdème.

Métabolisme de la cholestérine

Quelles sont les idées admises sur le métabolisme de la cholestérine ? Cette substance a une double origine : une origine exogène et une origine endogène.

La cholestérine d'origine exogène provient de l'alimentation, où on peut trouver, soit de la cholestérine véritable, soit des phytostérines, cholestérine d'origine végétale. De nombreuses recherches ont établi que l'intestin absorbe une proportion de cholestérine ainsi introduite ; celle-ci passe dans les chylifères, et de là, dans le sang, où on peut constater une augmentation de la cholestérinémie après un repas riche en cholestérine. Enfin, on peut voir apparaître une augmentation de la teneur en cholestérine de certains organes, si la cholestérine entre d'une façon prolongée dans l'alimentation. Il faut donc faire une part importante à la source exogène.

Son origine endogène semble bien moins établie et on trouve de graves contradictions dans les diverses théories. Ellis et Gardner, Lander n'ont pas admis

la réalité d'une synthèse de la cholestérine par l'organisme. Collum, Halpin, Dresde l'acceptent au contraire. Dezani, chez des animaux nourris avec une alimentation exempte de cholestérine, vit augmenter leur contenu global en cholestérine et éliminer dans leurs excreta une quantité assez importante de cholestérine.

Enfin, on a cherché à montrer l'origine endogène de la cholestérine, en expérimentant sur des organes isolés : Reicher, Abelous et Soula, Artom constatent une augmentation de la cholestérine dans des tissus isolés et placés dans des conditions artificielles.

Tannhauser et Schaber, dosant la cholestérine avant et après l'incubation d'un œuf de poule, la trouvent augmentée après l'incubation. Il semble donc que l'organisme puisse faire la synthèse de la cholestérine. Certains ont cru que c'était aux dépens des graisses, mais Artom n'a pu le mettre en évidence.

Quelle que soit l'opinion que l'on puisse se faire sur l'origine de la cholestérine, il est un fait certain, c'est que cette substance existe dans des proportions fixes dans tout organisme normal. En effet, Mayer et Schaeffer ont bien mis en évidence l'existence d'une constante lypocytiqne dans les tissus ; ils ont montré que, chez tous les animaux, la teneur en cholestérine des tissus secs est caractéristique de l'organe considéré, et que, dans les parenchymes glandulaires, elle oscille peu autour d'une valeur constante pour un même organe ; au contraire, elle est très différente d'un organe à l'autre, pour un animal d'une même

espèce. En dosant la cholestérine dans les organes normaux du cobaye, nous avons vu que cela était vrai aussi pour les tissus frais (voir tableau plus loin).

De cette fixité de la teneur du sang et des organes, on a déduit l'existence d'un mécanisme régulateur qui maintiendrait à un niveau constant le taux de la cholestérine dans le sang et dans les tissus. Les capsules surrénales, le corps jaune, la rate et le foie seraient les organes chargés de cette fonction.

LES CAPSULES SURRÉNALES sont très riches en cholestérine ; avec et avant le système nerveux, ce sont les organes les plus riches. Chez l'homme, elles contiennent de 54 à 56 gr. de cholestérine pour 1.000 gr. de tissu frais ; mais leur teneur est très variable, suivant les états pathologiques. *Ces variations seraient parallèles à celles de la cholestérine dans le sang et il y aurait un parallélisme complet entre la teneur du sang et celle des surrénales en cholestérine.*

Pour Chauffard et Grigaut, cette variabilité des lipoides dans la surrénale serait en rapport avec le rôle joué par cette glande dans leur métabolisme. Les cellules du cortex surrénal contiennent, en plus de la majeure partie de la cholestérine tissulaire, une dose plus ou moins importante de surcharge, en rapport avec les fonctions spéciales de cette glande.

Pour l'Ecole française, en effet, les surrénales sont un des plus importants centres de formation et de régulation de la cholestérine. De même, L. Bernard, Bigart, Mulon admettent que les lipoides sont

sécrétés par les surrénales. White, Albrecht et Weltmann se rangent à cet avis et font de ces glandes un foyer producteur de cholestérine.

Pour d'autres auteurs, au contraire, tels que Landau, Mac Nee, W. Hueck, Aschoff et Rotschild, la surrénale ne serait qu'un simple dépôt de cette substance, qui servirait à l'emmagasiner quand elle est en excès dans le sang. Landau, par des examens histologiques, conclut à l'absence de production de la cholestérine par les surrénales : toutes les fois que la cholestérine augmente dans le sang, les surrénales se chargent de ce lipoïde, et l'écorce surrénale devient ainsi une sorte d'index qui donne la mesure de la cholestérine. Aschoff et Mac Nee soutiennent la même théorie, la surcharge des surrénales en cholestérine leur paraît un phénomène secondaire à l'hyper ou à l'hypocholestérinémie. Selon ces auteurs, une surrénalectomie bilatérale provoque une hypercholestérinémie post-opératoire élevée, non compatible avec une fonction cholestérinogène de cette glande et, lorsque l'extirpation n'est pas complète, cette augmentation de cholestérine est en rapport direct avec l'étendue des lésions produites. De plus, on a pu constater, après une introduction expérimentale prolongée de cholestérine dans l'alimentation, que les surrénales se chargent de cette substance (Aschoff, Gardner et Lander). Enfin, dernièrement, E. Baumann et O. Holly, Sokolof ont repris ces expériences et aboutissent aux mêmes conclusions.

Chauffard a cherché à réfuter cette théorie du dépôt par toute une série d'arguments :

Histologiquement, l'augmentation des lipoides s'accompagne de signes d'activité des cellules qui les renferment. Or, dans les états physiologiques et pathologiques où la cholestérine est abondante dans les surrénales, les cellules corticales augmentent de taille et de nombre ; il y a des karyokynèses, phénomènes histologiques qui indiquent une réaction active et non passive d'une tissu glandulaire.

En outre, la loi de Landau n'est pas toujours exacte : on peut voir de l'hypercholestérinémie avec une teneur normale des capsules.

D'autre part, la physiologie et la pathologie montrent que les surrénales fonctionnent d'autant plus activement que l'organisme a plus besoin de lipoides, et ceci ne concorde guère avec la notion d'un simple dépôt. Chez le fœtus, il y a augmentation de la cholestérine dans les surrénales aux derniers mois, quand il a un besoin intense de lipoides pour parfaire son système nerveux. De même, dans la grossesse, où les surrénales s'hypertrophient, où il y a augmentation de leurs cellules et apparition de figures de division. Inversement, l'inanition fait baisser la cholestérine surrénale, tandis qu'augmente la cholestérine du sang, la glande se vidant au profit des autres organes, sans pouvoir récupérer ses réserves lipoidiques.

Enfin, Porak et Quinquaud, en dosant la cholestérine dans le sang de la veine surrénale, l'ont trouvée augmentée après injection de saponine, qui amplifie cette sécrétion.

Ainsi donc, la surrénale serait un foyer formateur et régulateur de la cholestérine.

Il nous faut signaler aussi qu'Abelous et Soula, étudiant la digestion, en conditions aseptiques, de fragments de surrénales, ont montré que ces organes avaient surtout un pouvoir cholestérinolytique.

En présence de faits aussi contradictoires, il est bien difficile d'avoir une opinion exacte et le rôle dévolu aux surrénales, dans le métabolisme de la cholestérine, est encore bien obscur.

LES CORPS JAUNES sont, eux aussi, riches en cholestérine. L'hypercholestérinémie de la grossesse, de l'état puerpéral et de la menstruation correspondant à des phases d'activité de la glande leur a été attribuée. Chauffard leur assigne un rôle formateur, tandis que, pour les auteurs allemands, c'est un organe où la cholestérine s'accumule.

LA RATE. — Il était admis qu'elle constituait surtout un organe d'emmagasinement : en effet, l'hypercholestérinémie d'origine alimentaire s'accompagne d'une augmentation de la cholestérine dans la rate ; son ablation est suivie d'hypercholestérinémie. Mais des recherches récentes, effectuées par Abelous et Soula, ont montré que la rate était un organe cholestérinogène : une simple injection d'acide chlorhydrique à 5 p. 1.000 dans le duodénum, excitant les fonctions de la rate, détermine une augmentation considérable de cholestérine dans le sang. De plus, le sang veineux de la rate est plus riche que le sang

artériel en cholestérine. La rate étant enlevée, l'hypercholestérinémie après injection acide ne se produit pas. Cette fonction cholestérinogène s'exerce au moment de la digestion et se trouve commandée par le mécanisme déclanchant les sécrétions intestinales. Enfin, des expériences d'autolyse aseptique de pulpe splénique ont montré qu'il y avait augmentation de la cholestérine, suivie d'une diminution, quand l'autolyse est prolongée. La rate pourrait donc former ou détruire la cholestérine, suivant les besoins de l'organisme. Enfin, Abelous et Soula ont montré que la rate fabriquait la cholestérine aux dépens de l'acide cholalique.

LE FOIE semble aussi jouer un rôle important dans le métabolisme de la cholestérine. Il éliminerait par la bile la cholestérine en excès dans le sang ; cette élimination se ferait par destruction et vraisemblablement par transformation en acides biliaires. Le foie servirait aussi à emmagasiner la cholestérine qui se trouverait en trop grande abondance dans le sang. Enfin, des expériences d'autolyse aseptique du foie (Abelous et Soula, Artom) semblent aussi prouver que le foie peut former et détruire la cholestérine ; dans l'organisme, ces deux processus se dérouleraient simultanément.

LE POUMON. — Des dosages de cholestérine effectués dans des fragments de poumon en autolyse ont permis d'établir une fonction cholestérinolytique du poumon (Abelous et Soula). Enfin, le cerveau pourrait, lui, aussi, détruire ou former la cholestérine.

Son rôle dans l'organisme

De nombreux travaux (à l'étranger : Ramson, Pascucci, Tallqwist ; en France : Phisalix, Chauffard, Gérard et Lemoine, Iscovesco) ont montré le rôle prépondérant de la cholestérine dans l'organisme. Nous avons déjà vu que, d'après Mayer et Schaeffer, les lipoides existent dans chaque tissu, en proportion fixe caractéristique de l'organe considéré. Les lipoides font donc partie intégrante du protoplasma, avec les albumines, les sels et l'eau, et on peut donc leur attribuer un rôle essentiel,

On a reconnu à la cholestérine un pouvoir anti-hémolytique : Phisalix a montré que la cholestérine ajoutée *in vitro* à la toxilécithine du cobra la neutralise. Ramson constata que les glucosides hémolytiques perdent leur action en présence de cholestérine, et Pribram, Gardner ont vu qu'on peut augmenter l'action hémolytique du sérum en donnant une alimentation riche en cholestérine. Cette action anti-hémolytique existe vis-à-vis de l'hémolysine bothrio-céphalique et des diverses hémolysines bactériennes (bacille tétanique, bacillus subtilis...). De plus, la résistance des globules rouges à l'hémolyse serait fonction de leur teneur en cholestérine.

Un rôle de défense de l'organisme contre les infections a été assigné à la cholestérine. Noguchi, Eisler ont montré que la cholestérine pouvait neutraliser la toxine tétanique. Cette action a été niée par Laroche

et Guillaïn, qui attribuent ce pouvoir neutralisant aux phosphatides et, suivant Linossier, l'action antitoxique de la cholestérine serait une vue de l'esprit. Par contre, d'après Phisalix, elle agirait sur les venins de serpent, sur le poison du botulisme (Kemperen et Skepilenski), sur la tuberculine (Gérard et Lemoine). Selon ces derniers auteurs, les toxines tuberculeuses sont neutralisées par les extraits éthérés de bile, et cette action serait due à la cholestérine. Calmette et Guérin, comme nous le verrons plus loin, sont d'un avis opposé. Enfin, la cuti-réaction, très facilement positive chez les hypercholestérinémiques, est négative ou douteuse chez les hypocholestérinémiques.

Des constatations cliniques semblent aussi prouver le rôle actif de la cholestérine dans la défense de l'organisme. En effet, le taux de la cholestérine dans les infections subit de grandes variations. Les recherches de Chauffard, Rouzaud, Cabanis et Grigaut ont montré que, chez l'homme, les progrès de l'immunisation active étaient toujours accompagnés d'une notable hypercholestérinémie. Ces auteurs ont vu que, dans l'infection légère, la cholestérinémie est peu modifiée. Dans les infections graves, on a une hypocholestérinémie plus ou moins accusée pendant la période d'état, et une hypercholestérinémie, après la défervescence. Dans les infections très graves ou prolongées, la cholestérine s'abaisse considérablement, pour revenir ensuite à la normale, mais sans ascension secondaire. Enfin, dans les infections prolongées, à marche subaiguë, et dont la mort est

la terminaison fatale, la courbe est toujours au-dessous de la normale. Pour Chauffard, cela indique que l'organisme, impuissant à s'immuniser contre l'infection, n'ébauche que d'insuffisantes réactions. La cholestérinémie suit, pendant l'infection, une évolution en rapport avec celle des autres processus réactionnels. L'hypocholestérinémie coïncide avec l'époque de moindre résistance de l'individu ; c'est le moment où l'organisme cède devant l'intensité des phénomènes infectieux. Au contraire, au début de la convalescence, quand l'organisme se défend bien, il y a une réaction hypercholestérinémique. D'une manière générale, la courbe cholestérinémique de l'infection est proportionnée à la courbe thermique, dont elle suit l'évolution : les deux courbes se dessinent en sens inverse et s'entrecroisent à la défervescence.

D'autres auteurs : Mauriac et Defaye, en France, Pribram, Bacmeister et Henes en Allemagne, Klinckert en Hollande, Maranon et Varillas, ont étudié la cholestérine dans les infections et ont confirmé les idées de Chauffard. Plus récemment, Ernst Leupold et Bogen̄dörfer ont vu que, dans les maladies infectieuses, il y a diminution de la cholestérine dans le sang et dans la surrénale. Ils ont constaté aussi que des animaux nourris avec de la cholestérine résistaient mieux aux infections et survivaient plus longtemps. Ils pensent que la cholestérine se combine aux toxines bactériennes et que l'évolution d'une infection dépend de l'abondance des toxines et de la quantité de cholestérine disponible.

Lewis, étudiant la sensibilité aux toxiques de rats privés de surrénales, a vu qu'elle était augmentée et il admet que cela dépend d'un trouble quantitatif de leur équilibre lipoïdique.

Mme Danysz-Michel et St. Laskownicki, étudiant les variations de la cholestérinémie sous l'action des antiseptiques et des vaccins, ont vu que la teneur du sang en cholestérine s'accroît quand la défense de l'organisme augmente et que certains antiseptiques agissent *in vivo*, en provoquant la formation de substances importantes dans la lutte de l'organisme.

Le rôle de la cholestérine dans l'infection semble donc être primordial.

Variations de la cholestérine

Le taux de la cholestérine dans le sang et dans les organes est sujet à de nombreuses variations, tant physiologiques que pathologiques :

VARIATIONS PHYSIOLÓGIQUES. — L'alimentation a une grosse importance : en effet, après un repas riche en graisse, la cholestérine augmente. Enfin, un repas riche en cholestérine entraîne une hypercholestérinémie.

La menstruation élève la courbe cholestérinémique. Pendant toute la grossesse, il y a un état marqué d'hypercholestérinémie.

Parturier a signalé l'augmentation de la teneur du

sérum en cholestérine, si on élève la température du milieu extérieur.

VARIATIONS-PATHOLOGIQUES. — Nous avons vu, en étudiant le rôle de la cholestérine dans la défense de l'organisme, quelles étaient les variations de la cholestérinémie au cours des infections. Nous n'y reviendrons pas ; mais il nous faut savoir maintenant l'action des infections sur la cholestérine contenue dans les tissus.

Tout d'abord, examinons les surrénales : une intoxication légère augmente ses lipoides, une intoxication grave les fait diminuer (Bernard et Bigart). Wacker et Hueck ont constaté une diminution notable de la cholestérine des surrénales dans les états infectieux de longue durée, dans les grands processus septiques avec suppuration. D'après Chauffard et Grigaut, la cholestérine des surrénales s'abaisse énormément dans l'infection et d'autant plus que celle-ci est plus grave, tandis que l'on observe une déficience fonctionnelle de la glande.

Goormagtigh a montré que, dès le début de l'infection, la corticale déversait dans la circulation sa réserve de cholestérine et en sécrétait à nouveau. Dans les infections graves, toutes les réserves sont épuisées, en même temps que ces glandes présentent de graves lésions.

Mais il n'y a pas que les infections qui agissent sur la teneur des surrénales en cholestérine : Mulon a vu que les enclaves de cholestérine disparaissent au cours de la tétanisation faradique ou strychnique des

muscles, et, avec Porak, ils ont constaté qu'elles diminuaient chez des lapins, après une injection de bacilles d'Eberth. Picard soumet des chiens à un travail musculaire pénible, mais progressif, les surrénales perdent leur cholestérine, tandis que le chiffre de la cholestérine dans le sang augmente. Au contraire, si le travail est d'emblée excessif, il y a augmentation dans la surrénale et diminution dans le sang.

Nous voyons donc qu'il peut y avoir un antagonisme entre le sang et la glande. Gardner et Lander, eux aussi, ont montré que, dans l'inanition, la cholestérine des surrénales s'abaissait, tandis que celle du sérum et de la plupart des autres organes augmentait. Tout dernièrement, P. Manceau a étudié les variations de la cholestérine dans le sang et les organes du cobaye, sous l'influence des anesthésiques généraux : tandis qu'il y a chute très nette du taux de la cholestérine des surrénales de cobaye anesthésié au chloroforme (chute moins importante pour les autres anesthésiques), le chiffre de la cholestérinémie reste constant, quel que soit l'anesthésique employé.

Chauffard, lui aussi, a bien établi la variabilité de la teneur des surrénales en cholestérine dans divers états pathologiques, mais il a constaté en même temps que les variations de la cholestérine du sang sont parallèles très étroitement. En effet, Chauffard et Grigaut admettent qu'une relation directe lie le fonctionnement de la surrénale à la teneur en cholestérine du sérum : à l'augmentation des surrénales

correspond une hypergénèse cholestérique surrénale et une hypercholestérinémie ; tandis qu'à la diminution des capsules correspond une baisse de la cholestérine des surrénales et une hypocholestérinémie.

Quand ce parallélisme est détruit (dans les ictères, dans l'inanition...), c'est que la surrénale se vide de ses lipoides, tandis que le sang et les autres organes s'enrichissent (Chauffard).

Quant aux variations de la cholestérine dans les autres tissus, elles sont extrêmement faibles : l'amylose et la dégénérescence font baisser leur teneur en lipoides ; de même, mais faiblement, pour les anesthésiques généraux.

La cholestérine chez le cobaye

(DOSAGES)

Nos expériences ont été faites sur le cobaye et, avant toutes choses, il était nécessaire d'établir le chiffre de la cholestérine dans le sang et dans les principaux organes de cet animal.

Pour cela, nous avons pris des cobayes adultes, recevant une bonne nourriture, variée, abondante, riche en aliments frais et présentant les signes extérieurs d'une bonne santé. Ces dosages ont été pratiqués suivant le procédé colorimétrique décrit par Grigaut, dans sa thèse, et devenu aujourd'hui classique. Ils ont porté sur 16 cobayes : 8 de chaque sexe. Les animaux, préalablement étourdis, ont été sacrifiés par décapitation et le sang ainsi recueilli.

CHOLESTÉRINE DANS LE SANG
pour 1.000 de sérum

Mâles	Femelles
0,52 (1)	0,37
0,44	0,50
0,40	0,37
0,44	0,38
0,57	0,68
0,43	0,21
0,40	0,38
0,40	0,33
Moyenne : 0,45	Moyenne : 0,40

Ces chiffres se rapprochent de ceux de Grigaut : 0,40 de moyenne sur 10 cobayes, avec 0,22 et 0,50 comme chiffres extrêmes. Mais nous ferons remarquer qu'il est bien difficile d'établir une moyenne permettant de conclure à l'hypo ou à l'hypercholestérinémie, quand on voit des chiffres extrêmes comme 0,21 et 0,68 concourir à la formation d'une moyenne.

La cholestérine, dans différents organes, a été ensuite dosée : dans le foie, les surrénales, la rate et le poumon, dont on sait le rôle important dans son métabolisme. Ces dosages ont été effectués sur des organes frais, aussitôt après leur extirpation du corps de l'animal. A titre de comparaison, nous étudierons les chiffres de moyenne obtenus par différents expérimentateurs :

(1) Ce chiffre exprime le taux de la cholestérine en grammes. Il en sera ainsi dans tous nos tableaux de dosages.

CHIFFRES DE GRIGAUT : *pour 100 de tissu humide*

Foie	Rate	Poumon
0 gr. 34	0 gr. 31	0 gr. 34

CHIFFRES DE MAYER ET SCHAEFFER :

pour 100 de tissu sec

Foie	Rate	Poumon
0 gr. 60	1 gr. 37	1 gr. 57

CHIFFRES DE MANCEAU : *pour 100 d'organes frais*

	Foie	Rate	Poumon	Surrénale
Moyennes :	0 gr. 21	0 gr. 35	0 gr. 43	6 gr. 2

Chiffres extrêmes :

(0,19 à 0,24) (0,30 à 0,45) (0,38 à 0,48) (4,5 à 7,2)

Cholestérine dans les Organes

MALES							
FOIE		SURRÉNALE		RATE		POUMON	
par organe	%	par organe	%	par organe	%	par organe	%
0,054	0,28	0,024	9,6	0,0021	0,43	0,0115	0,36
0,050	0,36	0,037	7,5	0,003	0,48	0,016	0,46
0,053	0,24	0,045	4,65	0,002	0,58	0,017	0,87
0,065	0,32	0,040	5,17	0,003	0,50	0,021	0,48
Moyennes..	0,37		6,73		0,49		0,54
FEMELLES							
0,040	0,23	0,016	8,04	0,002	0,40	0,012	0,44
0,040	0,23	0,020	7,5	0,003	0,71	0,013	0,48
0,050	0,25	0,030	13,63	0,0019	0,33	0,012	0,32
0,042	0,16	0,036	10,25	0,003	0,40	0,012	0,35
0,043	0,26	0,032	6,51	0,002	0,27	0,013	0,39
0,078	0,28	0,048	7,5	0,005	0,55	0,018	0,46
Moyennes..	0,27		8,90		0,45		0,41
MOYENNE GÉNÉRALE.	0,26		7,82		0,46		0,43

DEUXIÈME PARTIE

LE SCORBUT

Définition

Le scorbut fait partie des maladies par carence. On entend par maladies par carence un ensemble de manifestations morbides qu'entraîne la suppression complète ou relative d'un ou plusieurs de ces substances-ferments, indispensables à la nutrition, qui comprennent les vitamines, les amino-acides, les substances minérales.

Le scorbut est dû à l'absence de vitamines C dans l'alimentation : c'est une avitaminose. Le scorbut expérimental fut réalisé, pour la première fois, par Schmidt, en 1905. Depuis, divers auteurs (Holst et Fröhlich) le reproduisirent et notamment, en 1915, les Professeurs Weill et Mouriquand. La vitamine C, dont la carence produit le scorbut, est d'une extrême instabilité et très sensible aux agents chimiques et physiques qui la détruisent. Elle est très répandue,

le végétal semble la fabriquer de toutes pièces dans l'organisme animal. On la trouve en grande abondance dans les végétaux frais, le jus d'orange et de citron. Mais la chaleur, même modérée, la stérilisation ou la diminution de ces substances leur font perdre leur pouvoir antiscorbutique. Le Professeur Mouriquand et Michel ont montré qu'il y avait un parallélisme étroit entre cette perte du pouvoir antiscorbutique et le taux de perte de l'eau de végétation.

Anatomie pathologique

Après avoir essayé de montrer ce qu'est le scorbut, il faut maintenant connaître les troubles produits par cette carence. Sur quels éléments anatomiques l'absence de vitamines C agit-elle ?

Tout d'abord, il convient de noter que les altérations sont d'ordre fonctionnel et que l'on peut obtenir une guérison complète et presque instantanée si la substance déficiente reparaît en quantité suffisante dans l'alimentation.

Le scorbut produit des lésions congestives et hémorragiques frappant le tissu musculaire et les os : ce sont les lésions caractéristiques. Elles portent sur les membres inférieurs, où on constate des infiltrations sanguines dans les muscles adducteurs de la cuisse, leurs aponévroses et dans les régions périarticulaires, surtout au genou, aux faces antérieures et latérales. Quant au tissu osseux, il est raréfié au niveau des épiphyses : les aréoles spongieuses sont

transformées en un véritable lac rougeâtre et la moelle osseuse devient diffluente. Les os sont devenus très fragiles, leur résistance est diminuée, seul le périoste a résisté et on peut observer des fractures spontanées.

A côté de ces lésions ostéo-hémorragiques, les auteurs signalent l'hypertrophie des surrénales : elles augmentent dans leur poids absolu et leur poids relatif, et cette augmentation, rapportée au kilo de poids initial, peut être de 40 à 50 pour 1.000 (Lopez Lomba et Mme Randoin). Cet accroissement de volume serait dû à une lésion dégénérative, portant sur le cortex et sur la médullaire, avec altérations nucléaires et infiltrations hémorragiques, surtout à la périphérie (Mac Carrison). Ces lésions ont été retrouvées par La Mer et Campbell, par Findlay, par Montagnani. Ce dernier, à côté d'une médullaire normale, signale une hypertrophie de la corticale, provoquée par une rétention de lipoides et surtout de cholestérine.

Dans nos expériences, les surrénales de cobayes sacrifiés à différentes époques de leur scorbut ont été pesées. Préalablement, afin d'avoir un point de comparaison, les poids des surrénales de 10 cobayes normaux avaient été notés : nous avons trouvé des chiffres allant de 0 gr. 204 à 0 gr. 967, chez des cobayes dont le poids variait de 390 gr. à 755 gr. ; la moyenne semble donc être 0 gr. 465.

Chez nos cobayes scorbutiques, les poids des surrénales oscillent entre 0 gr. 207 et 0 gr. 639 ; la moyenne est de 0 gr. 422. Les surrénales des cobayes

présentant des lésions ostéo-hémorragiques accentuées ne sont guère plus grosses que celles des cobayes atteints légèrement, exception faite pour un cobaye mort au 43^e jour de son scorbut et dont la surrénale pesait 1 gr. 70. L'hypertrophie de la surrénale ne nous a donc pas paru être la règle dans le scorbut, car, même chez des cobayes présentant des signes très nets de carence, le poids de leur surrénale ne dépassait guère celui des surrénales normales. Cette augmentation des surrénales semble n'apparaître qu'au moment de la mort.

Toutes les autres glandes endocrines sont atrophiées : ovaire, thymus, thyroïde, pancréas. Au contraire, pour Mac Carrison, la thyroïde est hypertrophiée. Mouriquand, Policard et Michel ont étudié les glandes endocrines dans le scorbut et ont constaté :

1^o Au niveau de la thyroïde, un peu de congestion et une tendance marquée à la sclérose, avec vésicules petites.

2^o Les surrénales sont le siège de congestion portant surtout sur la médullaire et plus rarement sur les parties moyennes de la couche fasciculée, où les travées sont quelquefois disloquées. Quant à la couche superficielle de la fasciculée, elle est le siège, assz souvent, d'une infiltration graisseuse.

Quant à la rate, elle est d'abord augmentée de volume, puis elle diminue (Lopez Lomba).

Selon les auteurs, le foie, au début, reste stationnaire, ensuite il s'atrophie, jusqu'à un stade au-dessous duquel il ne descend pas.

Les poumons diminuent de volume ; on y trouve des hémorragies interstitielles macroscopiques constantes, avec des lésions congestives ou hémorragiques dans la muqueuse.

La rate, le poumon, le foie de nos cobayes scorbutiques ont été pesés :

	Rate	Poumon	Foie
Moyenne dans le scorbut...	0,617	2,843	11,361
Moyenne normale	0,616	3,58	19,389

De ceci, nous concluerons en disant que le scorbut aigu n'amène aucun changement dans la rate, mais seulement une atrophie légère du poumon, plus marquée pour le foie.

Le sang lui-même présente des modifications : Le Pr. Mouriquand, Michel et Bertoye ont constaté une anémie qui peut dépasser 50 %. La moelle est exubérante, présente de la congestion, avec, dans certains cas, une activité érythroblastique restreinte et de l'hypohémoglobinémie. Les parois vasculaires présentent des altérations (Mme Raudoin et Lopez Lomba) : à elles sont dues les congestions et les hémorragies multiples observées dans tous les organes, au cours du scorbut expérimental. La paroi vasculaire laisse passer les globules rouges par diapédèse. Findlay a constaté une dégénérescence et une tuméfaction des endothéliums, surtout au niveau des capillaires, dont la lumière se trouve rétrécie et le courant sanguin de plus en plus affaibli.

De tout ceci, il résulte que l'avitaminose C retentit profondément sur l'organisme et crée en lui de profondes lésions.

Biochimie du scorbut

Après avoir vu les lésions produites par le scorbut, voyons quelle est son influence sur la biochimie et la physiologie de l'organisme.

Le métabolisme des hydrates de carbone a été étudié ; le Professeur Mouriquand, Leulier et Michel ont montré que l'état d'avitaminose C ne s'accompagne pas de troubles de la glycémie.

Des perturbations ont été constatées dans le métabolisme des matières azotées. Mme Randoin a constaté une augmentation de l'urée sanguine. Lewis et Karr ont signalé l'augmentation de l'urée dans les tissus ; Palladine et Koudriavtzeva ont vu que la teneur des muscles en créatine augmente, tandis que celle-ci apparaît dans les urines. Caredroit a noté une baisse de l'excrétion azotée ; dès l'apparition des accidents scorbutiques, elle augmente, jusqu'à devenir supérieure à ce qu'elle était au début et l'animal attaquerait donc ses protéines vitales. Enfin, M. Labbé, Hagueneau et Nepveux, ayant eu l'occasion d'observer un cas de scorbut clinique, ont pu voir que cette avitaminose s'accompagnait de troubles profonds dans l'évolution des albuminoïdes et d'une imperfection du métabolisme protéique.

Enfin, Mac Carrison a vu que la vitamine C avait une grosse action sur l'activité de la surrénale : il y a une diminution notable du taux de l'adrénaline. Elle ne fabriquerait plus d'adrénoxydase, catalyseur

indispensable à l'absorption d'oxygène par les tissus; la baisse de la température, observée par Mac Carrison et Lumière, à la fin de la carence, serait due à cette déficience de la surrénale en adrénaline. De nombreux auteurs ont constaté que, dans les surrénales d'animaux scorbutiques, la teneur en lipoides était diminuée (Stolzner, Iwabuchi, Rondoni et Montagnani). Au contraire, Cattaneo et Findlay soutiennent qu'il y a augmentation et rétention de lipoides et surtout de cholestérine. Cramer a vu, lui aussi, que les lipoides disparaissaient dans la corticale surrénale au cours de l'avitaminose, de même que, dans un tissu spécial, qu'il appelle « le tissu adipeux glandulaire ». Ce tissu entourerait la surrénale et le corps jaune ; il aurait l'aspect anatomique et les fonctions d'une glande endocrine. Il perd complètement ses lipoides dans les avitaminoses, tandis que le cortex surrénalien n'en est jamais complètement dépourvu, une très petite quantité y persiste, même quand ce tissu périssurrénalien a perdu tous ses lipoides. Ce tissu glandulaire adipeux et la surrénale seraient en relation fonctionnelle et auraient une fonction commune dans le métabolisme de la cholestérine et des autres lipoides.

Le Professeur Mouriquand, Leulier et Michel ont étudié le fer sanguin dans le scorbut ; ils ont vu que le fer suit l'évolution du scorbut ; il diminue considérablement à partir du 25^e jour et reprend son taux normal, si on ajoute à la ration du jus de citron frais.

Enfin, à titre de comparaison, nous signalerons les recherches de Nitzescu et Cavarin sur la cholestéri-

némie chez des pigeons soumis, les uns, à un régime polycarencé (riz décortiqué), les autres, à un régime carencé en vitamines B : ils ont constaté une hypercholestérimémie légère.

Recherches expérimentales

Les recherches du Professeur Mouriquand ont montré que l'on pouvait obtenir, chez le cobaye, deux catégories de scorbut : un scorbut aigu et un scorbut chronique. C'est en suivant sa technique que nos expériences ont été effectuées :

SCORBUT AIGU. — Un premier lot de 12 cobayes (6 mâles et 6 femelles) a été mis au régime de l'orge et du foin. Une telle nourriture entraîne l'apparition d'un scorbut typique. En effet, le Professeur Mouriquand a bien montré que la simple dessiccation d'une herbe, très antiscorbutique à l'état frais pour le cobaye, lui faisait perdre ce pouvoir. Cette perte est en raison directe du degré de dessiccation ; aussi, avons-nous veillé à ce que le foin soit toujours très sec et cassant. Vers le 24^e jour, on voit apparaître des troubles spécifiques : sensibilité aux genoux, sensation de crépitation osseuse, hémorragies dans les muscles adducteurs de la cuisse et dans les tissus péri-articulaires, résistance des os diminuée et état vacillaire des épiphyses. La mort survient, en général, vers le 30^e jour. Dès le début, on observe une chute de poids plus ou moins grande, due à la difficulté

d'accoutumance ; puis, au bout de quelques jours, la courbe reste en plateau et l'animal présente les caractères apparents d'une bonne santé. Au 22^e jour, l'appétit décroît un peu ; l'animal semble se mettre en boule, ses poils se hérissent. Les articulations des pattes postérieures se tuméfient et deviennent douloureuses à la pression. De jour en jour, ces phénomènes s'accroissent ; quelquefois, on peut voir apparaître des fractures spontanées. Les derniers jours, l'appétit devient déficient et le poids, resté à peu près constant jusqu'alors, tombe brusquement et l'animal meurt au milieu d'une cachexie profonde.

Nous avons observé les mêmes phénomènes chez nos cobayes :

Au 20^e jour, 4 cobayes ont été sacrifiés (N^{os} 33, 34, 35, 37) ; ils présentaient des signes nets de carence. Au 25^e jour, nous en avons sacrifié 4 autres (N^{os} 31, 32, 36, 40) ; chez deux d'entre eux (31,40), les lésions étaient moins accentuées ; plus accentuées que précédemment chez les n^{os} 32 et 36. Deux cobayes (29 et 39) ont résisté plus longtemps que les autres, l'un 43 jours et l'autre 45 ; ils ont été sacrifiés au moment de leur agonie, en pleine cachexie. Chacun de ces animaux a été sacrifié par décapitation et le sang ainsi recueilli. Les surrénales ont été prélevées, pesées et leur cholestérine a été dosée. Enfin, chez deux cobayes, le taux de la cholestérine a été cherché dans la rate :

Carencés aigus

Sexe	Gravité	Sang	Capsules surrénales			Rate		
			par organe	%	poids	par organe	%	poids
mâle 31	+	0,50	0,0086	1,85	0,463			
fem. 40	+	0,39	0,006	2,10	0,308			
fem. 35	+	0,31	0,026	4,82	0,560			
mâle 32	++	0,68	0,010	3,47	0,288			
fem. 37	++	0,16	0,010	2,85	0,340			
fem. 39	++	0,44	0,018	2,78	0,632	0,001	0,39	0,289
mâle 33	+++	0,38	0,009	2,70	0,340			
mâle 34	+++	0,55	0,011	2,82	0,390			
fem. 36	+++	0,38	0,014	5	0,286			
mâle 29	+++	1	0,046	2,74	1,70	0,0015	0,18	0,877
fem. 38	+++	0,42	0,017	4,54	0,374			

Cette expérience a été poussée plus loin : un lot de 8 cobayes a été mis au régime du scorbut aigu et les animaux ont été sacrifiés entre le 30^e et le 35^e jour. A leur autopsie, ils présentaient des lésions intenses. La cholestérine a été dosée dans les surrénales, la rate, les poumons et le foie.

Carencés aigus

N°	Capsule surrénale			Rate			Poumons			Foie		
	par organe	%	poids	par organe	%	poids	par organe	%	poids	par organe	%	poids
1	0,0092	3,96	0,232	0,0024	0,35	0,686	0,0047	0,38	2,595	0,0088	0,16	16,18
2	0,0112	3,38	0,325	0,0022	0,43	0,505	0,0105	0,37	2,797	0,0094	0,28	10,540
3	0,0023	0,55	0,413	0,0011	0,37	0,291	0,0082	0,23	3,611	0,021	0,24	9,006
4	0,0103	1,61	0,637	0,0036	0,32	1,106	0,011	0,36	3,007	0,042	0,30	14,040
5	0,0104	2,30	0,639	0,0022	0,56	0,391	0,014	0,50	2,836	0,032	0,29	11,133
6	0,013	6,2	0,207	0,0033	0,29	1,127	0,0075	0,27	2,720	0,0032	0,28	11,324
7	0,0063	1,56	0,402	0,0019	0,42	0,455	0,008	0,28	2,881	0,021	0,22	9,771
8	0,0066	1,27	0,517	0,0027	0,26	1,041	0,006	0,27	2,242	0,021	0,25	8,875
MOYENNES ...	3,05			0,36			0,33			0,25		

Si nous comparons ces chiffres aux moyennes obtenues chez le cobaye normal, nous voyons que le scorbut ne semble pas avoir d'influence sur la cholestérinémie : les chiffres extrêmes, 0,68 et 0,16, sont très voisins de ceux observés chez le cobaye normal : 0,68 et 0,21. Un seul cobaye, sacrifié en pleine agonie, avait de l'hypercholestérinémie : 1 gr.

Par contre, nous avons trouvé la teneur en cholestérine très diminuée dans les surrénales. Cette baisse a été de plus de moitié, puisqu'au lieu de 8 gr. 11, pour 100 de tissu frais, chez le cobaye normal, nous avons 3 gr. 05 de moyenne.

Dans la rate, la teneur en cholestérine a très peu variée : 0,36 de moyenne, au lieu de 0,46, chiffre normal ; le cobaye n° 29, sacrifié presque au moment de sa mort, avait une grosse diminution de la cholestérine dans la rate : 0,18.

Dans le poumon, le taux de la cholestérine a été très peu modifié : 0,33, au lieu de 0,43. Enfin, dans le foie, aucun changement.

SCORBUT CHRONIQUE. — Dans un deuxième ordre de faits, nous avons étudié la cholestérine dans le scorbut chronique. On l'obtient expérimentalement, comme l'ont montré le Professeur Mouriquand et ses collaborateurs, en donnant à des cobayes une nourriture composée d'orge, de foin, avec 10 centimètres cubes de jus de citron stérilisé pendant 1 h. 30 à 120°. Dans cette variété de scorbut, le début des accidents est retardé ; ils n'apparaissent qu'après 85 à 100 jours, pendant lesquels l'animal se développe normalement

et garde une santé excellente, avec augmentation de poids ; à ce moment, le scorbut apparaît, avec des lésions souvent intenses, mais avec conservation de l'état général. L'évolution est très lente et peut durer des semaines, alors que le scorbut aigu emporte l'animal en quatre ou cinq jours. L'organisme peut même réagir contre ce type de scorbut et s'y adapter, car on peut voir ce dernier régresser et disparaître spontanément, sans modifications de régime. Mais cette adaptation est précaire et tous les sujets font des rechutes.

Nous avons sacrifiés 2 cobayes femelles qui, depuis 140 jours, étaient au régime de l'orge, foin et 10 centimètres cubes de jus de citron stérilisé. A l'autopsie, signes nets de carence.

Carencés chroniques

Sang	Capsule surrénale			Rate		
	par organe	%	poids	par organe	%	poids
0,39	0,011	3,47	0,314	0,007	1,18	0,598
0,46	0,015	4,34	0,359	0,002	0,37	0,543
	0,0078	3,37	0,231	0,0026	0,37	0,696

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans le scorbut aigu.

TROISIÈME PARTIE

LA TUBERCULOSE

Nous allons maintenant étudier l'action de la tuberculose pure ou associée à la carence sur la cholestérine. Les variations de la cholestérine dans la tuberculose humaine sont connues ; les observe-t-on dans la tuberculose expérimentale compliquée ou non d'avitaminose ?

De nombreuses recherches ont été faites sur la cholestérinémie dans la tuberculose humaine. Pour Chauffard et Grigaut, le taux de la cholestérine reste normal chez les tuberculeux apyrétiques ; il est constamment abaissé chez les bacillaires fébriles à grandes oscillations thermiques, et cet abaissement est d'autant plus accusé que l'état général est plus mauvais. L'hypocholestérinémie accompagne les poussées évolutives de l'infection ; l'hypercholestérinémie correspond à un bon état général. Enfin, le taux de la cholestérine est fonction de la marche de la température, plus que de l'étendue des lésions ; ses variations dans la bacillose ne sont que le cas particulier

d'un phénomène commun à toutes les infections. De plus, la cholestérinémie dans le sang des tuberculeux constituerait une indication précise sur le fonctionnement des surrénales : hypercholestérinémie serait synonyme d'hyperfonctionnement de ces glandes ; hypocholestérinémie indiquerait au contraire leur déchéance.

Valois, dans sa thèse sur « La cholestérinémie dans la tuberculose pulmonaire », montre, lui aussi, qu'il y a hypercholestérinémie au début, quand le sujet résiste à l'infection, hypocholestérinémie à la fin, quand l'organisme est vaincu. Les facteurs qui influent sont les suivants ; tout d'abord, la forme : à la sclérose correspond une augmentation de la cholestérine ; aux formes ramollies, une diminution ; la courbe de poids, l'état des surrénales présentent un rapport étroit avec la cholestérine et suit les mêmes variations.

D'autres auteurs ont recherché l'action de la tuberculose sur la cholestérine des organes. Grigaut a montré qu'il y avait une déficience très marquée de la surrénale et une diminution considérable de la cholestérine dans la glande, d'autant plus accentuée que la forme est plus grave. Cette insuffisance fonctionnelle serait signalée par le fléchissement de la cholestérinémie.

Nous avons vu le rôle attribué à la cholestérine dans la lutte contre les infections en général. Gérard et Lemoine ont appliqué cette notion à la tuberculose : pour eux, le foie est le principal défenseur contre les infections, au moyen de la bile et de la

cholestérine, qui neutraliseraient les toxines tuberculeuses. Si le tuberculeux se défend si mal, c'est parce que la teneur de son organisme en lipoides serait très faible. Or, les lipoides exerceraient une action soit immunisante, soit curative. Aussi, ils ont préparé un produit : la paratoxine, en traitant la bile par l'éther de pétrole. Ils montrent que des cobayes tuberculeux recevant cette paratoxine en injections ont une température moins élevée que celle des témoins ; leur poids augmente ; enfin, les lésions anatomiques sont moins intenses que chez des cobayes tuberculeux témoins. Dans le domaine clinique, ils ont noté une amélioration de l'état général et une élévation du poids des tuberculeux ainsi traités ; la toux et l'expectoration diminuent ; la température tend à décroître ; les lésions pulmonaires semblent s'arrêter et vouloir se cicatriser. Pour ces auteurs, la paratoxine semble avoir une action d'arrêt sur l'évolution du processus tuberculeux ; elle paraît mettre l'organisme dans un état de grande résistance vis-à-vis de l'infection tuberculeuse.

Defaye, étudiant, lui aussi, l'emploi des produits à base de cholestérine dans le traitement de la tuberculose, constate la même action sur l'évolution de la maladie.

Canakis a étudié le traitement de la tuberculose par le Cinnozyl, produit à base de cholestérine. Sous son influence, les lésions bacillaires régressent et évoluent vers une forme torpide ; la fièvre diminue et l'état général devient meilleur. Dans le sang, les globules rouges augmentent ; il y a une forte leuco-

cytose, avec nombreuses cellules macrophages polynucléées et une éosinophilie élevée ; dans les crachats, les bacilles diminuent de nombre et deviennent plus petits et altérés.

D'autres auteurs, comme Calmette et Guérin, Breton doutent de cette action de la cholestérine, car ils ont constaté qu'après passage sur bile le bacille bovin possède une virulence plus grande pour le cobaye et, d'autre part, par la bile, peuvent s'éliminer des bacilles de Koch virulents.

Gérard et Lemoine objectent que les extraits biliaires n'acquièrent leurs propriétés antitoxiques qu'au contact du sérum frais. Une autre preuve de l'action utile de la cholestérine dans la lutte antibacillaire est l'atténuation de la cuti-réaction à la tuberculine par addition de sels biliaires.

Il semble donc, de par l'étude de la cholestérinémie dans la tuberculose et des essais de traitement de cette affection par des produits à base de cholestérine, que cette substance soit un facteur important dans la lutte soutenue par l'économie contre l'infection bacillaire.

D'autre part, nous avons vu que le métabolisme de la cholestérine était gravement troublé dans la tuberculose humaine. Nous avons voulu nous rendre compte si, dans la tuberculose expérimentale, chez le cobaye, il en était ainsi. Pour cela, nous avons sacrifié des cobayes qui, un mois auparavant, avaient reçu, les uns 400, les autres 10.000.000 de bacilles de Koch très virulents, afin d'obtenir une tuberculose plus ou moins intense. Le bacille utilisé fut un bacille

bovin, cultivé sur pommes de terre glycélinées et doué d'une haute virulence.

Ces cobayes présentaient tous à l'autopsie des lésions nettes et avancées de tuberculose, surtout les cobayes inoculés à 10.000.000.: grosse atteinte ganglionnaire, avec masses caséeuses. La rate était hypertrophiée, le foie était farci de tubercules, quelques-uns présentaient même des granulations grises dans les poumons.

Nous avons dosé la cholestérine dans le sang, la surrénale et la rate.

Tuberculeux

I. 400 bacilles						
Sang	Capsule surrénale			Rate		
	par organe	%	poids	par organe	%	poids
0,35						
0,60						
II. 10.000.000 bacilles						
0,21	0,017	2,96	0,579	0,012	0,35	3,07
0,16	0,015	3,53	0,435	0,013	0,37	3,40
0,33	0,040	8,4	0,476	0,002	0,068	3,11
0,47						
0,44						

Chez le cobaye tuberculisé faiblement ou massivement, le chiffre de la cholestérinémie ne varie pas : un seul de ces animaux avait 0 gr. 16, mais nous

ferons remarquer que chez un cobaye normal on peut trouver 0 gr. 21 (chiffre extrême minimum).

Par contre, il ya une grosse baisse de cholestérine dans les surrénales ; dans la rate, presque pas de diminution.

Pour compléter nos expériences, nous avons voulu voir l'effet de l'association de la tuberculose et de la carence sur le métabolisme de la cholestérine. Pour ce faire, nous nous sommes adressés au scorbut chronique. Le scorbut aigu évolue trop vite pour permettre d'observer l'évolution de la tuberculose. Le scorbut chronique expérimental, par sa lenteur d'évolution et son analogie plus grande avec le scorbut humain, convenait bien pour cette étude.

Le Professeur Mouriquand, avec MM. Rochaix, Berthoye et Michel, ont fait de nombreux travaux sur l'influence réciproque de la carence et de l'infection bacillaire. Un de leurs élèves, M. Dosdat, vient de consacrer sa thèse à cette importante question. Ils ont étudié l'action de l'avitaminose C sur une tuberculose faiblement virulente et sur une tuberculose très virulente. Ils ont constaté que l'évolution anatomique d'une tuberculose peu virulente semble peu ou pas influencée : les cobayes non carencés, qui prennent du poids et paraissent en pleine santé, sacrifiés au même jour que les carencés, présentent des lésions analogues à celles observées chez ceux-ci, qui sont pourtant en plein amaigrissement. Mais si l'on considère, non plus l'état des lésions à un moment donné, mais l'état de la nutrition et la survie,

des différences frappantes existent entre les carencés et les témoins : la nutrition fléchit rapidement chez les scorbutiques, alors qu'elle reste normale très longtemps chez les cobayes non carencés ; l'amaigrissement commence vers le 30^e ou 40^e jour chez les premiers, et seulement vers le 120^e ou 140^e chez les seconds. Les carencés meurent vers le 80^e jour, les témoins vers le 150^e.

A l'autopsie après mort naturelle des cobayes mis au régime frais, on trouve des lésions considérables étendues à tous les viscères et infiniment plus importantes que celles présentées par les cobayes privés de vitamines C. Tout s'est donc passé comme s'il fallait, pour tuer les cobayes du chenil, des lésions doubles ou triples de celles reconnues nécessaires pour tuer les carencés. D'autre part, nombre de cobayes du chenil morts spontanément présentaient diverses lésions du type cicatriciel, marquant la défense de l'organisme (cicatrisation du chancre primitif, péritonite plastique, sclérose du foie), lésions de défense jamais observées chez le cobaye carencé. Il ne semble donc pas qu'une alimentation large et variée s'oppose directement à l'extension du processus bacillaire, mais cette alimentation permet une bonne nutrition générale prolongée, maintient la résistance organique à un niveau élevé et facilite même l'installation de processus de défense anatomique. Par contre, le régime carencé paraît ne pas s'opposer à une rapide déchéance nutritive et ne permet pas les processus de défense antibacillaires.

Le Professeur Mouriquand, Rochaix et Michel ont récemment étudié l'action réciproque du terrain scorbutique et de l'infection par une tuberculose très virulente. Dans une première phase de la maladie, les cobayes tuberculeux carencés ont semblé plus résistants que les témoins simplement tuberculeux et mis à un régime frais. D'autre part, les lésions anatomiques différaient dans les deux groupes, surtout pour la rate. Chez les carencés, cet organe, au lieu d'être hypertrophié quatre ou cinq fois, comme chez les témoins, et d'être farci de tubercules, présentait une hypertrophie considérable, pouvant aller jusqu'à 20 grammes; par contre, les tubercules étaient rares et la rate était molle, diffluente, rappelant celle des maladies infectieuses. Dans une deuxième phase, l'inverse s'est produit : la tuberculisation s'est faite beaucoup plus tôt et la mort a été plus précoce chez les carencés que chez les témoins; les poumons des carencés présentaient des tubercules nombreux, seule la rate, toujours très hypertrophiée, restait moins tuberculisée que celle des témoins.

Il semble donc que le terrain carencé offre, au début, un milieu moins favorable à l'évolution d'une tuberculose très virulente, que le terrain normal, mais une fois le bacille adapté, il y évolue plus rapidement.

D'autres auteurs ont recherché les rapports de l'infection et de la carence : Findlay et Petragnani trouvent que les régimes carencés diminuent le pou-

voir de résistance à l'infection. Coulaud a vu que, chez les animaux carencés, les lésions sont plus précoces que chez les témoins. Axel Hôjer, de ses recherches sur l'évolution de la tuberculose sur le cobaye scorbutique, conclut qu'un organisme carencé n'a qu'un faible pouvoir de réaction vis-à-vis des lésions tuberculeuses. Moins l'organisme reçoit d'antiseptiques, moins il réagit à l'atteinte du bacille de Koch. H. Abels a vu qu'un organisme soumis à une alimentation dépourvue de vitamines présente une réceptivité beaucoup plus grande aux infections et succombait plus vite que les témoins. Carlo Sitti, au cours de recherches sur l'avitaminose du pigeon et l'exaltation des microbes, conclut que la virulence de ceux-ci est augmentée chez les animaux carencés.

Il était donc intéressant de se rendre compte de ce que devenait le métabolisme de la cholestérine dans cette association carence et tuberculose, qui paraît funeste à l'organisme.

Nous avons pris deux lots de cobayes, les uns à tuberculose peu intense (400 bacilles), les autres à tuberculose très intense (10 millions). Depuis 140 jours, ces cobayes étaient au régime du scorbut chronique, ils avaient été inoculés un mois auparavant avec des bacilles provenant de la même souche que pour les cobayes simplement tuberculeux étudiés plus haut. A leur autopsie, ils avaient des signes marqués de tuberculose et de carence.

Carencés tuberculeux

400 bacilles.							
Sexe	Sang						
22 mâle	0,38						
27 fem.	0,20						
10.000.000 bacilles							
		Capsule surrénale			Rate		
		par organe	%	poids	par organe	%	poids
20 mâle	0,18						
41 mâle	0,32	0,0075	1,74	0,430	0,007	0,26	2,860
44 mâle	0,40	0,0140	2,26	0,625			
45 mâle	0,30	0,015	1,76	0,894	0,024	0,27	8,85
21 fem.	0,32						

Ici encore, aucun changement dans la cholestérinémie, mais baisse considérable dans les surrénales, de même que dans la rate. Cette baisse est beaucoup plus accentuée que celle observée dans le scorbut chronique et dans la tuberculose. L'association de la carence et de la tuberculose réalise donc le maximum de troubles dans le taux de la cholestérine, surtout pour la rate, dont la teneur en cholestérine était restée à peu près invariable dans le scorbut aigu ou

chronique et dans la tuberculose pure. Cette diminution considérable de la cholestérine dans la rate est à rapprocher des lésions intenses de cet organe chez les carencés tuberculeux.

Ces derniers résultats mettent encore en évidence le contraste entre une cholestérimie normale coïncidant avec une diminution considérable de la cholestérine dans les organes. Dans nos diverses expériences, nous l'avions déjà mis en évidence : dans des troubles aussi graves que la carence et la tuberculose, on peut donc observer un chiffre normal de la cholestérine dans le sang, tandis que la cholestérine dans les tissus nobles de l'organisme a diminué parfois dans des proportions très grandes. A ne considérer que le chiffre de la cholestérine dans le sang, on pourrait croire que le métabolisme de la cholestérine est resté normal, alors qu'il a subi des troubles profonds.

Au cours de ce travail nous avons indiqué les rapports très étroits que les auteurs admettaient entre la cholestérine du sérum et la cholestérine des tissus, notamment des surrénales, puisque leurs variations seraient parallèles. Nos résultats s'opposent à cette conception et semblent indiquer que la cholestérimie n'est pas toujours, comme on l'a dit « le miroir fidèle du métabolisme de la cholestérine et de la teneur de la surrénale en cette substance ».

De plus, nous avons montré qu'une alimentation carencée en vitamines C causait des perturbations

graves dans le métabolisme de la cholestérine, qui paraît avoir un rôle dans la défense de l'économie, contre la tuberculose en particulier. Une conclusion pratique en découle : dans la diététique du tuberculeux nous devons faire une large place aux aliments frais, riches en vitamines, afin de ne pas troubler chez lui sa nutrition générale et le métabolisme d'une substance qui semble être nécessaire à son organisme pour lutter contre l'infection.

CONCLUSIONS

I. — La cholestérinémie n'est pas influencée par le scorbut aigu ou chronique, par la tuberculose, par l'association de la carence à la tuberculose.

II. — La teneur en cholestérine ne subit que peu ou pas de modifications dans la rate, le foie et les poumons du cobaye atteint d'avitaminose C aiguë et chronique, ou de tuberculose. L'association de la carence à la tuberculose l'a abaissée sensiblement dans la rate des 2 cobayes mis en expérience.

III. — Le taux de la cholestérine dans les surrénales de cobaye atteint de scorbut aigu, de tuberculose ou de carence compliquée de tuberculose est considérablement abaissé. Il en est parfois de même chez le cobaye scorbutique chronique.

IV. — Il n'y a donc pas, semble-t-il, un parallélisme étroit entre le chiffre de la cholestérine sanguine et la quantité de cholestérine dans les organes en général et dans la surrénale en particulier. La cholestérinémie n'apparaît pas comme un indice suffisant et toujours fidèle des variations de la cholestérine dans l'organisme.

V. — Au point de vue pratique, ces quelques résultats expérimentaux mettent en évidence la nécessité de préconiser chez les tuberculeux une diététique variée, équilibrée, riche en aliments frais qui, entre autres choses, favorise le métabolisme de la cholestérine, substance à laquelle on a attribué un rôle dans la défense organique.

Le Président de la Thèse,
MOURIQUAND

Vu :
Le Doyen,
J. LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 31 Octobre 1925

Pour le Recteur et par délégation,
Le Vice Président du Conseil de l'Université,
L. JOSSERAND

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL. — Remarques à propos de quelques expériences d'avitaminose. *C. R. Soc. de Biol.*, 1922.
- ABELOUS et SOULA. — Fonction cholestérinogène de la rate. *C. R. Acad. des Sciences*, 8 mars 1920; *C. R. Soc. de Biol.*, 17 avril 1920.
- Action cholestérinolyque du poumon. *C. R. Soc. de Biol.*, 4 juin 1921.
- ARTOM. — *Arch. intern. de Phys. de Liège*, 1923.
- BARBARY. — Mise en état de l'organisme infecté. *Bull. Acad. de Méd.*, septembre 1916.
- BAUMANN et HOLLY. — Relation entre la physiologie de la surrénale et les lipoides. *Journ. of. bioch. Chem.*, 1923.
- BERNARD. — De l'emploi des produits à bases de cholestérine dans le traitement de la tuberculose. *Thèse de Bordeaux*, 1909.
- BERNARD et BIGARD. — *Journ. de Phys. et Path. Gén.*, 1906.
- BESSESEN. — Modifications du poids des organes du cobaye durant le scorbut expérimental. *Amér. Journ. of Physio.*, 1^{er} janvier 1923.
- BICKEL. — Pathologie physiologique de l'avitaminose. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1922, p. 965.

- BIERRY-PORTIER et Mme RANDOIN. — Les lésions et les troubles physiologiques de l'avitaminose. *C. R. Soc. de Biol.*, 5 juin 1920.
- BRISSEMORET. — Sur la cholestérine. *C. R. Soc. de Biol.*, 29 janvier 1921.
- BURGI. — Sur les propriétés fonctionnelles des vitamines. *Klin. Wochenschrift*, 1921, p. 613.
- CALMETTE et GUÉRIN. — De la virulence du bacille bovin de la tuberculose, après passage sur bile. *Bull. Acad. des Sciences*, mars 1909.
- CANAKIS. — Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose pulmonaire, par le cinnamate de benzyle associé à la cholestérine. *Thèse de Montpellier*, 1923.
- CAREDDOIT. — Contribution à l'étude du métabolisme des pigeons, privés du facteur B. *Journ. Phys. et Path. Gén.*, 1922, p. 189.
- CATTANEO. — *Congrès de Rome*, 1905.
- CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT. — Le cycle de la cholestérine. *Presse Méd.*, 22 janvier 1921 ; *Annales de Méd.*, septembre 1920 ; Rapport sur les lipoïdes, *Congrès de Méd., Bruxelles*, mai 1920.
- CIACCIO. — Contribution à l'étude des alimentations incomplètes. *Arch. ital. Biol.*, 20 mars, 1913.
- COLOMBIES. — Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérine et son métabolisme. *Thèse de Toulouse*, 1924.
- COULAUD. — *Congrès de Strasbourg*, 2 juin 1923.
- CRAMER. — Vitamines et métabolisme des lipoïdes. *Brit. J. exp. Path.*, Londres, 1920-1921 ; *Proc. of the amer. Philosoph. Society*, 1920, vol. 54, p. 11.
rales contre les infections et les conséquences du man-
- CRAMER (W.) et HEAVE (A.). — Des défenses locales et générales contre les infections et les conséquences du manque de vitamines. *Brit. Journ. of exper. Pathol.*, octobre 1924.

- DANISZ-MICHEL (Mme) et LASKOWNICKI. — Variations du taux de la cholestérinémie sous l'action des antiseptiques et des vaccins. *C. R. Soc. de Biol.*, 26 juillet 1914.
- DEFAGE. — Contribution à l'étude clinique de la cholestérinémie. *Thèse de Bordeaux*, 1912.
- DOSDAT. — La carence alimentaire et la tuberculose. *Thèse de Lyon*, 1925.
- DRUMMOND. — Influence des vitamines sur le métabolisme graisseux. *Bioch. Journ.*, 1919, p. 95.
- ELLIS et GARDNER. — Origines et destinées de la cholestérine dans l'organisme animal. *Proced. of the Roy. Soc.*, septembre 1912.
- FINDLAY. — Le sang dans les avitaminoses. *Bioch. Journ.*, 1921, p. 446.
- FRASER et GARDNER. — Origines et destinées de la cholestérine dans l'organisme. *Proc. of the Roy. Soc.*, 1910, p. 557.
- GASTINEL et JACOB. — A propos de la cholestérine et des états cholestérinémiques. *Bull. méd., Paris*, 1921.
- GOORMAGHTIG. — Contribution à l'étude du fonctionnement de la Surrénale dans les états infectieux. *Arch. méd. belges*, avril 1917.
- GRIGAUT. — Le cycle de la cholestérinémie. *Thèse de Paris*, 1913.
- Le taux de la cholestérine chez les herbivores et les rongeurs. *C. R. Soc. de Biol.*, 29 juillet 1911.
- GROSS. — La cholestérine. Son métabolisme. *Klin. Wochenschrift*, 1923, p. 217.
- GRUBER. — Recherches sur l'action des lipoides surrénaux dans l'infection tuberculeuse expérimentale. *C. R. Soc. de Biol.*, 29 février 1924.
- HANSHALTER. — Les maladies par carence. *Rev. Méd. de l'Est, Nancy*, 1923, p. 611.
- ISCOVESCO. — Les lipoides. *Presse Méd.*, août 1922.

- KELLEWAY. — Effets de l'avitaminose sur les surrénales. *Proc. of the Roy. Soc.*, 1921, p. 6.
- LABBÉ, HAGUENEAU et NEPVEUX. — Un cas de scorbut grave. *Soc. Méd. Hop.*, juillet 1920.
- LAMBLING. — *Précis de biochimie*. Paris, Masson, 1921.
- LANGFELD. — Sensibilité aux poisons des animaux carencés. *Amer. Journ. of Sciences*, 1920, p. 53.
- LAROCHE. — Capsules surrénales et cholestérine. *Rev. fr. Endocrin.*, juillet 1923.
- LAUDAT. — Etude analytique des lipoïdes et des matières grasses du sérum sanguin. *Thèse de Pharm.*, Paris, 1913.
- LECOQ. — *Les maladies par carence*. Paris.
- LEMELAND. — Recherches chimiques et physiologiques sur les matières grasses et les lipoïdes du sang. *Bull. de la Soc. de Chim. biol.*, mai 1921.
- LEMOINE et GÉRARD. — *Congrès de Médecine*, 1907 ; *C. R. Soc. Méd. des Hôp.*, avril 1912 ; *C. R. Soc. de Biol.*, avril 1912.
- LEUPOLD et BOGENDÖRFER. — Cholestérine et infections. *Deutsch. med. Woch.*, 1922.
- LEWIS J.-T.). — Sensibilité des rats privés de surrénales envers les toxiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 22 janvier 1921.
- LINOSSIER. — Lipoïdes et phagocytose. *Congrès de Méd.*, 1920.
- LOPEZ-LOMBA. — *C. R. Acad. des Sciences*, 14 mai, 9 et 11 juin 1923.
- *Thèse de Sciences*, Paris, 1923.
- LUMIÈRE. — Avitaminose et inanition. Baisse de la température dans l'avitaminose. *Bull. Acad. de Méd.*, 1920.
- MAC CARRISON. — Influence du scorbut sur la surrénale. *Archiv. f. Patho. Anatomic.*, 1919, p. 188.
- Effets d'une alimentation défectueuse sur les glandes. *New York Med. Journ.*, mars 1922.
- MAIGNON. — Insuffisances fonctionnelles dans les avitaminoses. *C. R. Soc. de Biol.*, 12 juin 1922.

- MANCEAU. — Contribution à l'étude de l'anesthésie générale (variations de la cholestérine, de l'adrénaline et des lécithines). *Thèse de Pharmacien supér.*, Lyon, 1925.
- MARIE (A.). — Recherches sur la cholestérine. *C. R. Soc. de Biol.*, 21 mai 1925 ; *Ann. Inst. Pasteur*, novembre 1923.
- MAYER et SCHAEFFER. — Recherches sur la teneur des tissus en lipoides. *Journ. de Phys. et Patho. gén.*, 1913.
- MICHEL. — Essai sur la carence alimentaire. *Thèse de Lyon*, 1916.
- MOURIQUAND. — Maladies par carence. Article in *Sergent. Traité de Patho. méd. et de Thérap, appliquée*.
- Régime pluri-carencé et évolution de la tuberculose chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 16 avril 1922.
 - Tuberculose et carencé. *Presse Méd.*, 7 octobre 1922.
 - Alimentation et tuberculose. *La Médecine*, décembre 1924.
- MOURIQUAND et MICHEL. — Dessiccation et perte du pouvoir antiscorbutique des végétaux frais. *C. R. Soc. de Biol.*, 17 mai 1920.
- Parallélisme entre la dessiccation et la perte du pouvoir antiscorbutique. *C. R. Soc. de Biol.*, 20 déc. 1920.
 - Scorbut expérimental chronique. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*. Novembre 1921.
 - Le jus de citron est-il antiscorbutique ? *C. R. Soc. de Biol.*, 4 juillet 1921.
 - Le scorbut jugé par l'expérimentation. *Paris Médical*, 7 mai 1921.
- MOURIQUAND, MICHEL, BERTOYE. — Evolution du scorbut chez le cobaye tuberculeux. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 21 mars 1922. — *Presse Méd.*, 1^{er} avril 1922.
- Tuberculose et scorbut expérimental. *C. R. Soc. de Biol.*, 3 juillet 1922.
 - Evolution comparée de la tuberculose chez le cobaye soumis à l'alimentation normale, restreinte et carencée. *C. R. Soc. de Biologie*, 15 sept. 1922.

- Régime pluricarencé et évolution de la tuberculose expérimentale. *C. R. Soc. de Biol.*, 16 avril 1923.
- MOURIQUAND, LEULIER, MICHEL, IDRAC. — Avitaminose C. et cholestérine. *C. R. Acad. des Sciences*, 25 mai 1925.
- MOURIQUAND, LEULIER, MICHEL. — Avitaminose C. et glycémie. *C. R. Soc. de Biol.*, 19 janvier 1925.
- MOURIQUAND, ROCHAIX, MICHEL. — Carence et infections expérimentales du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 11 juin 1923.
- Action réciproque du terrain scorbutique et de l'infection expérimentale par une tuberculose virulente. *C. R. Soc. de Biol.*, 16 juin 1924.
- MOURIQUAND, MICHEL, SANYAS. — Glandes endocrines et syndromes de carence. *Revue française endocrinologie*, 1923.
- MOURIQUAND, LEULIER. — Carence alimentaire et métabolisme de la cholestérine. *C. R. Acad. des Sciences*, octobre 1925.
- MULON. — Fonction cholestérinogène des glandes à sécrétion interne. *C. R. Soc. de Biol.*, 20 oct. 1906, 10 nov. 1912, août 1913.
- MULON et PORAK. — Sécrétion de cholestérine dans le sang par les cellules cortix surrénal. *C. R. Soc. de Biol.*, 25 juillet 1914.
- NITZESCU et CADARIU. — Le sang chez les pigeons dans l'avitaminose. *C. R. Soc. de Biol.*, 15 décembre 1923.
- PALLADINE et Koudriavtzeva. — Recherches sur la biochimie du scorbut expérimental. *Presse Méd.*, 19 mai 1923.
- PARHON et M. PARHON. — Cholestérinémie et fonctions endocrines. *C. R. Soc. de Biol.*, 9 janv. 1924.
- PARTURIER. — Influence de la cholestérine sur la teneur en cholestérine du sérum de cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 7 juillet 1922.
- Cholestérine et glandes à sécrétion interne. *Revue de Méd.*, 1925.

- PEIPER. — Teneur en cholestérine des surrénales dans le scorbut expérimental. *Klin. Wochenschrift.*, 1922.
- PORAK. — De la cholestérine dans certaines conditions cliniques et expérimentales. *C. R. Soc. de Biol.*, février 1919.
- PORAK et QUINQUAUD. — Teneur du sang veineux surrénal dans diverses conditions expérimentales. *C. R. Soc. de Biol.*, 18 juillet 1914.
- QUERRINI. — Recherches sur l'avitaminose. *Presse Méd.*, février 1922.
- RANDOIN. — La question des vitamines. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1923.
- RATHERY et KOURILSKY. — Maladies de la nutrition. *Paris Médical*, avril 1924.
- RENON. — La tuberculose et les vitamines. *Bull. Gén. de Thérap.*, 30 juillet 1914.
- SISTO. — Recherches sur la cholestérinémie. *Rivista ospedaliera*. Rome. In *Presse Méd.*, janvier 1921.
- SITTI. — Avitaminose et exaltation des microbes. *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, 1924, p. 135.
- SULLA. — Physiologie pathologique de la corticale surrénale. *Archiv. di farmacol. exper.* Rome, déc. 1923.
- TERROINE, FEUERBACH et BRECKMANN. — Composition globale des organismes dans les carences. *C. R. Acad. Sciences*, 2 janv. 1924.
- VALOIS. — Cholestérinémie au cours de la tuberculose. *Thèse de Lyon*, 1913.
- VIGNES. — Les avitaminoses. *Progrès Méd.*, 1923.
- WACKER et HUECK. — Recherches chimiques et morphologiques sur le rôle de la cholestérine dans l'organisme. *Arch. f. exp. Path.*, 1913.
- WEILL et MOURIQUAND. — *Congrès de Médecine*, 1922.
- Maladies par carence. *Rev. de Méd.*, 1916.
- WEILL, MOURIQUAND et MICHEL. — Maladies par carence. *Journ. méd. franç.*, avril 1920.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	7
<i>Première partie. — La Cholestérine.</i>	
Ses propriétés.....	13
Métabolisme.....	14
Son rôle dans l'organisme.....	21
Variations.....	24
Dosages chez le cobaye.....	27
<i>Deuxième partie — Le scorbut.</i>	
Définition.....	30
Anatomie pathologique.....	31
Biochimie.....	35
Recherches expérimentales.....	37
<i>Troisième partie. — La Tuberculose.....</i>	
Recherches expérimentales.....	46
Carence et tuberculose.....	48
Recherches expérimentales.....	51
Conclusions.....	55
Bibliographie.....	57
